

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

002281665

WPI Acc No: 1979-80873B/197945

Stable aq. compsn. for re-mineralising dental enamel - contains sources of calcium, phosphate and fluoride, and anti-nucleation agent

Patent Assignee: COLGATE PALMOLIVE CO (COLG )

Inventor: GAFFAR A; GAFFAR M C S

Number of Countries: 016 Number of Patents: 019

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
BE 877516	A	19791105				197945 B
US 4183915	A	19800115				198004
PT 69863	A	19800228				198011
GB 2031725	A	19800430				198018
NL 7905276	A	19800415				198018
DE 2925926	A	19800430				198019
JP 55053212	A	19800418				198022
DK 7902766	A	19800512				198023
NO 7901961	A	19800512				198023
SE 7905790	A	19800519				198023
FR 2438478	A	19800613				198030
ZA 7902890	A	19801210				198108
CA 1123743	A	19820518				198223
AT 7904656	A	19820715				198231
GB 2031725	B	19830302				198309
CH 642535	A	19840430				198420
IT 1117784	B	19860224				198726
JP 88047685	B	19880926				198842
DE 2925926	C	19890803				198931

Priority Applications (No Type Date): US 78951893 A 19781013

Abstract (Basic): BE 877516 A

Stable aq. compsn. contg. dissolved Ca<sup>2+</sup> and phosphate ions, in sufficient amt. to remineralise dental enamel, also contains an anti-carries agent supplying F and an anti-nucleation agent (I). (I) is an acid or salt of formulae: (M<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P.CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>M<sub>2</sub>); M<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P.CH<sub>2</sub>COOM.M<sub>4</sub>P<sub>2</sub>O<sub>8</sub>; or MO<sub>3</sub>S- -CHR<sub>1</sub>-CX<sub>R2</sub> a- CHR<sub>3</sub>-CY<sub>R4</sub> b-H. (where M = H or orally acceptable cation. R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> = H, CH<sub>3</sub> or C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>. Y is >=1 COOM, CONH<sub>2</sub> or CH<sub>2</sub>OH. X is >=1 CN, COOR, COOR<sub>5</sub>OR, CONHR or COONHR<sub>5</sub>COR. R = 1-8C alkyl. R<sub>5</sub> = 1-4C alkylene. n = 1-10. a = 0-7, a+ b = 4-15). The soln. has pH 5-9, pref. 6.8-7.5, and esp. contains 1-500 ppm. (I).

(I) protects against pptn. of Ca and phosphate ions. The solns. can be incorporated in mouthwashes, toothpastes, powders, chewable tablets, etc.

Derwent Class: B05; D21

International Patent Class (Additional): A61K-005/00; A61K-006/00;  
A61K-007/16; A61K-031/66



⑤① Int. Cl. 3: A 61 K 6/00

Int. Cl. 2:

**A 61 K 5/00**

①⑨ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

DEUTSCHES



PATENTAMT

Behördenamt

DE 29 25 926 A 1

⑪

# Offenlegungsschrift **29 25 926**

⑫

Aktenzeichen: P 29 25 926.5

⑬

Anmeldetag: 27. 6. 79

⑭

Offenlegungstag: 30. 4. 80

⑳

Unionspriorität:

⑳ ㉑ ㉒

13. 10. 78 V.St.v.Amerika 951893

㉔

Bezeichnung:

Beständige wäßrige Zusammensetzung für Remineralisierung von Zahnschmelz

㉖

Anmelder:

Colgate-Palmolive Co., New York, N.Y. (V.St.A.)

㉘

Vertreter:

Uexküll, J.-D. Frhr.v., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Stolberg-Wernigeröde, U. Graf zu, Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Suchantke, J., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 2000 Hamburg

㉚

Erfinder:

Gaffar, Abdul; Gaffar, Maria Corazon S.; Somerset, N.J. (V.St.A.)

DE 29 25 926 A 1

UEXKÜLL & STOLBERG  
PATENTANWÄLTE

BESLIERSTRASSE 4  
D 2000 HAMBURG 52

PROFESSOR DR. J. D. FRIHR VON UEXKÜLL  
DR. ULRICH GRAF STOLBERG  
DIPL. ING. JURGEN SUCHANTKE  
DIPL. ING. ARNULF HUBER  
DR. ALLARD VON KAMEKE  
DR. KARL-HEINZ SCHULMEYER

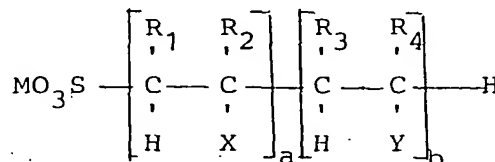
Colgate-Palmolive Company  
300 Park Avenue

New York, N.Y./V.St.A.

(Prio: 13.10.78  
US 951,893-15849)  
Hamburg, 18. Juni 1979

Beständige wässrige Zusammensetzung für  
Remineralisierung von Zahnschmelz

1. Beständige wässrige Zusammensetzung zur Remineralisierung von Zahnschmelz, dadurch gekennzeichnet, daß sie gelöst in Wasser eine Quelle für Calciumionen und eine Quelle für Phosphationen enthält, wobei die Menge der gelieferten Calcium- und Phosphationen für eine Remineralisierung des Zahnschmelzes ausreicht, ein Fluorid lieferndes Mittel und ein die Kernbildung verhinderndes Mittel aus der Gruppe der folgenden Säuren und ihrer oral annehmbaren wasserlöslichen Salze: Diamintetramethylenphosphonsäuren der Formel  $(M_2O_3PH_2C)_2N(CH_2)_nN(CH_2PO_3M_2)_2$ , in der n eine ganze Zahl von 1 bis 10 bedeutet; Phosphonessigsäure oder deren Salze der Formel  $M_2O_3PCH_2COOM$ ; Peroxydiphosphate der Formel  $M_4P_2O_8$  und Oligomere der Formel



wobei M Wasserstoff oder ein oral annehmbares Anion ist,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  unabhängig voneinander Wasserstoff, die Methyl- oder die Ethylgruppe bedeuten, Y mindestens eine der hydrophilen Gruppen  $-COOM$ ,  $-CONH_2$  und  $-CH_2OH$  darstellt, X mindestens eine der hydrophoben Gruppen  $-CN$ ,  $-COOR$ ,  $-COOR_5OR$ ,  $-CONHR$  und  $-COONHR_5COR$  ist, R eine  $C_{1-8}$ -Alkylgruppe,  $R_5$  eine  $C_{1-4}$ -Alkylengruppe darstellt,  $a = 0$  bis 7 und  $a + b$  etwa 4 bis 15 ist, und die Lösung einen pH-Wert von etwa 5 bis 9 hat.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert der Lösung etwa 6,8 bis etwa 7,5 beträgt.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das die Kernbildung verhindernde Mittel in einer Menge von etwa 1 bis 500 ppm enthalten ist.
4. Zusammensetzung nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das die Kernbildung verhindernde Mittel aus Ethylendiamintetramethylenphosphonsäure bzw. den oral annehmbaren Salzen dieser Säure besteht.
5. Zusammensetzung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie außerdem ein Elektrolytsalz enthält.

6. Zusammensetzung nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Molverhältnis Calcium zu Phosphat etwa 0,01 bis etwa 100:1 beträgt und sowohl mindestens etwa 50 ppm Calcium als auch Phosphat vorhanden sind.
7. Zusammensetzung nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Quelle für Calciumionen und Phosphationen Hydroxyapatit ist und das Molverhältnis Calcium zu Phosphat etwa 1,67:1 beträgt.
8. Zusammensetzung nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Quelle für Calciumionen und Phosphationen Dicalciumphosphat ist.
9. Zusammensetzung nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Quelle für Calciumionen Calciumchlorid und die Quelle für Phosphationen Dinatriumphosphat ist.
10. Zusammensetzung nach Anspruch 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Quelle für Fluorid etwa 1 ppm bis etwa 1000 ppm zur Verfügung stellt.
11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Quelle für Fluorid aus Natriummonofluophosphat besteht.
12. Zusammensetzung nach Anspruch 1 bis 11 in Form eines Mundwassers mit einem Gehalt an einem nicht-toxischen niederen aliphatischen Alkohol.

030018/0575

13. Zusammensetzung nach Anspruch 1 bis 10 in Form einer Zahncreme oder eines Zahngels mit einem Gehalt an Wasser, einem Feuchthaltemittel, einem gelierenden Mittel und einem Zahnpoliermittel.

Beschreibung

Es ist bekannt, daß Karies mit sogenannten "weißen Flecken" beginnt, d.h. entmineralisierten Stellen unter dem intakten Zahnschmelz. Wenn diese Stellen unbeachtet bleiben, kann der Zahnschmelz über solchen weißen Stellen zusammenfallen, was zu Löchern und einer nachfolgenden Zerstörung der Zahnstruktur führt.

Um eine Entmineralisierung aufzuhalten oder die "weißen Flecken" tatsächlich wieder zu mineralisieren, wurden verschiedene Zusammensetzungen vorgeschlagen. Zum Beispiel ist in der US-PS 3 679 360 die Ablagerung von Calciumphosphat aus einem Gel auf die Zahnoberfläche beschrieben. Diese erreicht jedoch nicht die Stelle unter der Oberfläche, wo die Entmineralisierung beginnt. Wegen der Schwierigkeit, sowohl Calcium- als auch Phosphationen ohne Fällung von Calciumphosphat zur Verfügung zu halten, wurden Zwei-Komponentenzusammensetzungen vorgeschlagen, bei denen eine Calciumkomponente und eine Phosphatkomponente nacheinander auf die Mundhöhle angewandt werden, vgl. die GB-PS 1 408 922 und die GB-PS 1 452 125, oder kurz vor dieser Anwendung zusammengemischt werden, um ein System mit temporärer Beständigkeit zu bilden, vgl. die US-PS 4 080 440 und die GB-PS 1 509 977. Eine weitere vorübergehend beständige Lösung ist in der US-PS 4 097 588



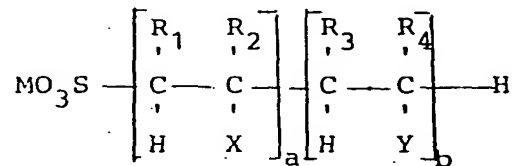
beschrieben. Aber auch diese Lösung ist im wesentlichen nicht beständig, so daß eine Ausfällung auftreten kann, insbesondere wenn Fluoridionen vorhanden sind.

Die Erfindung stellt eine beständige wässrige Remineralisierungslösung zur Verfügung, die in Form eines Mundspülmittels hergestellt und auch in andere Zusammensetzungen für die Zahnbehandlung eingearbeitet werden kann, z.B. in Zahncreme oder -gel, Mundsprays, Tabletten, kaubare Tabletten, Pastillen, o.ä.

Diese beständige Zusammensetzung enthält gelöst in Wasser eine Quelle für Calciumionen und eine Quelle für Phosphationen in ausreichender Menge, um eine Remineralisierung des Zahnschmelzes zu bewirken, eine Verbindung, die Fluoridionen gegen Karies zur Verfügung stellt, und ein die Kernbildung verhinderndes Mittel aus der Gruppe der folgenden Säuren oder ihren oral annehmbaren wasserlöslichen Salzen:

Diamintetramethylenphosphonsäuren der Formel

$(M_2O_3PH_2C)_2N(CH_2)_nN(CH_2PO_3M_2)_2$ , in der n eine ganze Zahl von 2 bis 10 bedeutet, Phosphonessigsäure oder deren Salze der Formel  $M_2O_3PCH_2COOM$ , Peroxydiphosphate der Formel  $M_4P_2O_8$  oder Oligomere der Formel



wobei M Wasserstoff oder ein oral annehmbares Kation ist,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  unabhängig voneinander Wasserstoff, die Methyl- oder Ethylgruppe bedeuten, Y mindestens eine der hydrophilen Gruppen  $-\text{COOM}$ ,  $-\text{CONH}_2$  oder  $-\text{CH}_2\text{OH}$  bedeutet, X mindestens eine der hydrophoben Gruppen  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOR}$ ,  $-\text{COOR}_5\text{OR}$ ,  $-\text{CONHR}$  oder  $-\text{COONHR}_5\text{COR}$  darstellt, wobei R eine  $\text{C}_{1-8}$ -Alkylgruppe ist,  $R_5$  eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylengruppe bedeutet,  $a = 0$  bis 7 und  $a + b$  etwa 4 bis 15 ist und die Lösung einen pH-Wert von etwa 5 bis etwa 9 hat.

Die gegen eine Kernbildung wirkenden erfindungsgemäß verwendeten Mittel scheinen wirksam die Bildung von Ausfällungen aus den Calcium- und Phosphationen der Lösung zu verhindern, insbesondere auch, wenn Fluoridionen vorhanden sind. Wie im Ciba Foundation Symposium, "Hard Tissue Growth, Repair and Remineralization" (Elsevier), Associated Scientific Publishers, New York, 1973, und in der Arbeit von Francis und Mitarbeitern in "Chemical Agents in the Control of Calcification Processes in Biological Systems", Seite 57 bis 83, insbesondere Seiten 75 bis 78 beschrieben ist, adsorbiert sich ein gegen Kernbildung wirksames Mittel (z.B. ein Diphosphonat) in ausreichender Menge bei einem physiologischen pH-Wert auf einem kugelförmigen Teilchen aus Hydroxyapatit während dieses sich bildet und blockiert damit vollständig das Kristallwachstum. Auf diese Weise wird die Bildung großer unlöslicher Apatitkristalle verhindert, und es entstehen überzogene kleine Hydroxyapatit-

kristalle höherer Wasserlöslichkeit.

Man hat festgestellt, daß nicht alle gegen Kernbildung wirksamen Mittel Calcium- und Phosphationen in Lösung gegen eine Ausfällung unter Bildung großer unlöslicher Apatitkristalle erfolgreich stabilisieren. Zum Beispiel bilden sich solche unlöslichen Kristalle, wenn man versucht, als gegen die Kernbildung wirksame Mittel Natriumhexametaphosphat, Natrium-pyrophosphat, Natriumphytat und Mellitsäure sowie Dinatriumphosphonoethan-1,2-dicarboxylat, 1,1-Diphosphonopropan-2,3-dicarbonensäuremonohydrat, 3-Amino-1-hydroxypropan-1,1-diphosphonsäure und Imino-diessig-N-methylenphosphonsäure zu verwenden. Auf der anderen Seite stabilisieren die erfindungsgemäß gegen Kernbildung verwendeten Mittel die Calcium- und Phosphationen erfolgreich gegen eine Ausfällung in Form unlöslicher großer Apatitkristalle bei einem pH-Wert zwischen etwa 5 und etwa 9. Vorzugsweise wird der pH-Wert auf etwa 6,8 bis etwa 7,5 eingestellt, was etwa den üblichen physiologischen Bedingungen beim Menschen entspricht und für eine wirksame Remineralisierung optimal ist. Vorzugsweise sind die erfindungsgemäß verwendeten gegen Kernbildung wirksamen Mittel in einer Menge von etwa 1 bis 500 ppm ( $1 \times 10^{-6} \text{M}$  bis  $1 \times 10^{-3} \text{M}$ ) der Lösung und insbesondere von etwa 25 bis 250 ppm ( $5 \times 10^{-6} \text{M}$  bis  $5 \times 10^{-3} \text{M}$ ), z.B. von etwa 225 ppm ( $5 \times 10^{-4} \text{M}$ ) vorhanden.

Das gegen Kernbildung wirksame Mittel gemäß der Erfindung ist vorteilhaft eine Diamintetramethylenphosphonsäure der Formel

$(M_2O_3PH_2C)_2N(CH_2)_nN(CH_2PO_3M_2)_2$ , in der n eine ganze Zahl von 1 bis 10 und M Wasserstoff oder ein oral annehmbares Kation, wie ein Alkalimetall (z.B. Natrium oder Kalium), Ammonium oder  $C_1-C_{18}$  mono-, di- oder trisubstituiertes Ammonium (z.B. Mono-, Di- oder Triethanolammonium) ist.

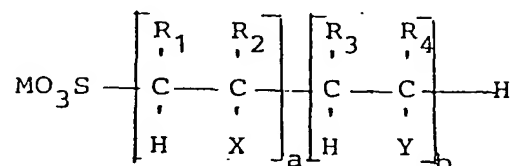
Von den Polyaminpolyphosphon-Verbindungen werden insbesondere die Ethylendiamin-tetra-(methylenphosphonsäure), die nachfolgend als EDITEMPA bezeichnet ist und ihre wasserlöslichen oral annehmbaren Salze, z.B. Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze sowie andere pharmazeutisch annehmbare Salze, vor allem die Tri-, Tetra- oder Pentanatriumsalze bevorzugt. Andere Polyaminpolyphosphon-Verbindungen umfassen: Tetramethylen-diamin-tetra-(methylenphosphonsäure), Pentamethyldiamin-tetra-(methylenphosphonsäure), Hexamethylen-diamin-tetra-(methylenphosphonsäure) und die wasserlöslichen Salze dieser Säuren, z.B. Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze sowie andere oral annehmbare Salze.

Phosphonessigsäure, die nachfolgend als PAA bezeichnet ist, und ihre wasserlöslichen oral annehmbaren Salze stellen ebenfalls erwünschte gegen eine Kernbildung wirksame Mittel dar. Sie werden durch die Formel  $M_2O_3PCH_2COOM$  dargestellt, in der M die oben angegebene Bedeutung hat.

Die Peroxydiphosphate, die nachfolgend als PODP bezeichnet sind und insbesondere ihre Alkalimetallsalze, z.B. Kalium- oder

Natriumsalze, stellen ebenfalls vorteilhafte gegen eine Kernbildung wirksame Mittel dar. Sie haben die Formel  $M_4P_2O_8$ , in der M die oben angegebene Bedeutung hat.

Erwünschte Oligomere, die erfindungsgemäß als gegen eine Kernbildung wirksame Mittel verwendet werden, und Verfahren zu ihrer Herstellung sind in den US-PS 3 646 099 und 3 859 260 beschrieben. Sie haben die Formel:



in der M Wasserstoff oder ein wie oben angegebenes wasserlösliches oral annehmbares Kation ist,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  unabhängig voneinander Wasserstoff, die Methyl- oder Ethylgruppe bedeuten, Y mindestens eine der hydrophilen Gruppen  $-COOM$ ,  $-CONH_2$  und  $-CH_2OH$  ist, X mindestens eine der hydrophoben Gruppen  $-CN$ ,  $-COOR$ ,  $-COOR_5OR$ ,  $-CONHR$  und  $-COONHR_5COR$  darstellt, R eine  $C_{1-8}$ -Alkylgruppe,  $R_5$  eine  $C_{1-4}$ -Alkylengruppe,  $a = 0$  bis 7 und  $a + b$  etwa 4 bis 15 ist.

Diese Oligomeren sind anionisch und haben einen verhältnismäßig niedrigen und genau geregelten Polymerisationsgrad (im Gegensatz zu der herkömmlichen Redoxpolymerisation mit freien Radikalen, die mit einem Oxidationsinitiator, wie

Wasserstoff-, Alkyl- oder Acylperoxiden, Persulfaten oder Hydroperoxiden in verhältnismäßig großen Mengen und einem reduzierenden Aktivierungsmittel durchgeführt wird, z.B. von  $\text{NaHSO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  oder Natriumformaldehydsulfoxylat in verhältnismäßig geringen Mengen, die im allgemeinen nachfolgend zum Polymerisationsmedium gegeben werden). Sie werden durch reduktive Polymerisation hergestellt, bei der eine viel größere Menge eines Bisulfitsalzes, z.B. von  $\text{NaHSO}_3$  (Natriumbisulfit, saures Natriumsulfit), d.h. ein Reduktionsmittel der Initiator für das Monomere ist und ein Oxidationsmittel in kleineren Mengen während der Polymerisation oder Oligomerisation als Aktivierungsmittel zugefügt wird.

"a" in der obigen Formel stellt die Anzahl der Mole hydrophober Gruppen dar, "b" die Anzahl der Mole hydrophiler Gruppen im oligomeren Molekül. Der Anteil von X, d.h. der Werte von a muß genügend gering oder sogar null sein, um die Bildung eines zu großen klebrigen und hydrophoben Polymermoleküls zu verhindern, und hängt selbstverständlich in jedem speziellen Fall zum größten Teil von der Beschaffenheit der X- und Y-Gruppen ab, d.h. der hydrophobe und hydrophile Gruppen enthaltenden monomeren Reaktionsteilnehmer. Gemische dieser Oligomeren können selbstverständlich ebenfalls verwendet werden.

Beispiele für Monomere, die hydrophile Y-Gruppen enthalten,

sind Acrylsäure, Methacrylsäure,  $\alpha$ -Ethylacrylsäure,  $\beta$ -Methylacrylsäure,  $\alpha, \beta$ -Dimethylacrylsäure, oral annehmbare Salze dieser Säuren, z.B. solche, die als Kationen Alkalimetalle, z.B. Natrium und Kalium, Ammonium,  $C_{1-18}$  mono-, di- und trisubstituiertes Ammonium, z.B. alkanolsubstituiertes Ammonium, wie Mono-, Di- und Triethanolammonium enthalten, Acrylamid, Methacrylamid, Ethacrylamid und Allylalkohol und dergleichen.

Beispiele für Monomere mit hydrophoben X-Gruppen sind Acrylnitril, Methacrylnitril, Ethacrylnitril, Methyl-, Ethyl- und Octylacrylat und -methacrylat, Methoxyethylacrylat, Octoxyethylmethacrylat, Ethoxybutylmethacrylat, Propoxymethylacrylat, N-Ethylacrylamid, N-Isopropylacrylamid, N-Methylacrylamid, N-Propylethacrylamid, Vinylacetat, -propionat und -octanoat, Diacetonacrylamid und dergleichen.

Die Oligomerisation wird in Wasser in Gegenwart einer verhältnismäßig großen Menge des Bisulfit-Reduktionsinitiators durchgeführt. Ausgedrückt in Molen des Monomeren/Gramm Formelgewicht (gFW) des Reduktionsinitiators beträgt diese etwa 4 bis 15, wobei dieses Verhältnis den Oligomerisationsgrad angibt.

Der Reduktionsinitiator besteht vorzugsweise aus einem wasserlöslichen Bisulfitsalz (M in der Formel), insbesondere einem Alkalimetallsalz, wie Natrium oder Kalium. Bisulfitsalze mit

anderen oral annehmbaren Kationen des oben angegebenen Typs können ebenfalls verwendet werden.

In der Praxis wird genügend Oxydationsaktivator verwendet, um eine 100%ige Umwandlung der Monomeren in Oligomere zu bewirken. Die Menge Aktivator, ausgedrückt als gFW-Aktivator/gFW Initiator kann 0,0001 bis 0,1 betragen, macht jedoch gewöhnlich etwa 0,001 bis 0,1 aus. Beispiele für solche Oxydationsaktivatoren sind Ammonium-, Natrium- und Kaliumpersulfat, Wasserstoffperoxid und andere wasserlösliche Oxydationsmittel, die üblicherweise in der Polymerisationstechnik angewandt werden.

Nach Beendigung der Oligomerisation können jegliche freien Carboxylgruppen in den Oligomermolekülen, falls gewünscht, partiell oder vollständig neutralisiert werden, vorzugsweise zu mindestens 60 %, indem man die wässrige Oligomerlösung mit einer geeigneten Base behandelt, um diese Gruppen in ihre Salze mit oral annehmbaren Kationen überzuführen. Diese Oligomerlösungen haben eine sehr erwünschte geringe Viskosität und einen niederen Molekulargewichtsbereich der von den Monomereinheiten im Oligomeren abhängt.

Die oben angegebene Formel für das Oligomere soll nicht die tatsächliche Struktur des oligomeren Moleküls wiedergeben. Die Einheiten in den Klammern sind beliebig über das Molekül verteilt, wobei die  $-\text{SO}_3\text{M}$ -Gruppe normalerweise an ein endständiges Kohlenstoffatom in der oligomeren Kette gebunden ist,



das von X- und/oder Y-Substituenten frei ist. In den vorliegend bevorzugten Oligomeren ist  $a = 0$ ,  $Y = -COOM$ ,  $R_1$  bis  $R_4$  sind Wasserstoff, M ist ein Alkalimetall, z.B. Natrium und b ist etwa 10, wie sie sich von Acrylsäure ableiten. Ein Oligomeres der obigen Formel in Form seines Natriumsalzes mit einem Molekulargewicht von etwa 1000 und etwa 10 monomeren Acrylsäureeinheiten ist im Handel unter der Bezeichnung ND-2 erhältlich (ein Produkt der UniRoyal).

Die gegen eine Kernbildung wirksamen Mittel halten die Remineralisierungslösung bei normalerweise auftretenden Temperaturen von z.B. etwa 15 bis 40°C beständig. Die Remineralisierungsmittel können durch den intakten Zahnschmelz dringen und auf Schäden unter der Oberfläche wirken.

Die durch die gegen Kernbildung wirksamen Mittel hervorgerufene Stabilität verhindert eine spontane Ausfällung auf der Zahnschmelzoberfläche und ermöglicht damit eine Diffusion der Remineralisierungskomponenten zu den beschädigten Stellen unter der Oberfläche.

Es können eine oder mehrere Quellen sowohl für die Calcium- als auch für die Phosphationen verwendet werden. Wenn diese normalerweise unlöslich ist, wie ein Calciumphosphat, wird sie während der Herstellung der Lösung löslich gemacht, z.B. durch Aufrechterhalten eines sauren pH-Wertes von etwa 6 oder weniger, z.B. von etwa 2,5 bis 6, während man die

2925926

Remineralisierungslösung herstellt, insbesondere bevor man das gegen Kernbildung wirksame Mittel zufügt.

Die unlöslichen Quellen für Calcium- und Phosphationen können aus einer einzigen Verbindung bestehen, wie Tricalciumphosphat, das im wesentlichen dem Hydroxyapatit,  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$  oder  $3 \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{Ca}(\text{OH})_2$  entspricht, Knochenmehl oder Dicalciumphosphat (Dihydrat oder wasserfrei). In Lösung, insbesondere in Gegenwart von Fluoridionen, entsteht Hydroxyapatit, Fluorhydroxyapatit und Fluorapatit.

Beispiele für andere normalerweise wasserlösliche oder normalerweise wasserunlösliche aber bei einem pH-Wert von etwa 6 oder darunter lösliche Quellen für Calciumionen aber nicht Phosphationen, die in den erfindungsgemäßen Remineralisierungslösungen verwendet werden können, sind Calciumacetat, -glukonat, -nitrat, -stearat, -lactat, -formiat, -molybdat, -wolframat, -sulfat, -alkylsulfonat, z.B. -laurylsulfonat, -oleat, -tartrat, -sorbit, -jodat, -silikat, -aluminat, -benzoat, -citrat, -fumarat, -butyrat, -isobutytrat, -malat, -maleat, -propionat, -valeriat und dergleichen. Gemische aus diesen Calciumquellen untereinander oder mit Calciumphosphat können ebenfalls eingesetzt werden.

Beispiele von Quellen für Phosphationen aber nicht Calciumionen,

2925926

die in den erfindungsgemäßen Remineralisierungslösungen verwendet werden können, sind die normalerweise wasserlöslichen oder normalerweise in Wasser unlöslichen aber bei einem pH-Wert von etwa 6 oder darunter löslichen Salze, einschließlich Alkalimetall-, z.B. Natrium- und Kalium-, Ammonium-, Magnesium-, Barium- und Strontiumorthophosphate, deren saure Orthophosphate, Metaphosphate, Pyrophosphate sowie Glycerophosphate, Fructose-6-phosphate, Sorbit-6-phosphate, Glucose-1-phosphate, Glucose-6-phosphate und dergleichen. Gemische dieser Phosphate untereinander oder mit Calciumphosphat können ebenfalls verwendet werden.

Tricalciumphosphat oder die anderen Quellen für Calcium und Phosphat, die zusammen in Lösung Hydroxyapatit bilden, werden im Molverhältnis Calciumion zu Phosphation von etwa 0,01 bis etwa 100:1, in typischer Weise von etwa 0,2 bis etwa 5:1, vorzugsweise von etwa 1,2 bis etwa 2:1, z.B. von etwa 1,4 bis etwa 1,7:1 verwendet. Ein Verhältnis von Calcium zu Phosphat von 1,67:1 entspricht dem Verhältnis Calcium zu Phosphat im Zahnschmelz. Die Menge an Calciumion und Phosphation in der Zusammensetzung reicht aus, um eine Remineralisierung zu bewirken, wobei in typischer Weise sowohl mindestens etwa 500 ppm Calciumionen als auch Phosphationen vorhanden sind. Die maximale erwünschte Menge Calcium- sowie Phosphationen ist diejenige, die nicht zu einer Ausfällung führt. Sie kann in Abhängigkeit von den Quellen für die Ionen und den pH-Bedingungen variieren. In typischer Weise können etwa 35.000 ppm Calciumionen und etwa 40.000 ppm Phosphat-

030018/0575

2925926

ionen eingesetzt werden, ohne daß eine Ausfällung eintritt.

Bisher war es schwierig, Calciumphosphat in Lösung zu halten, insbesondere in Gegenwart einer Fluoridquelle. Wie schon ausgeführt, wird diese Schwierigkeit erfindungsgemäß überwunden, wenn man die gegen eine Kernbildung wirksamen Mittel einsetzt. Beispiele für Quellen, die Fluoridionen liefern, einschließlich komplexer Fluoridionen, sind Alkalimetall-, z.B. Natrium-, Kalium- und Lithium-, Ammonium-, Erdalkalimetall-, z.B. Calcium-, Barium-, Strontium- und Magnesium-Aluminium-, Zink-, Zinn(II)-, Indium-, Zirkon-, Kupfer-, Nickel- und Palladiumsalze mit Fluoridionen liefernden Anionen, sowie organische Stickstoffverbindungen, z.B. Alkylamin-, wie Hexylaminverbindungen mit Quellen für Fluoridionen. Solche Quellen umfassen Fluorid-, Fluophosphat-, z.B. Monofluophosphat-, Difluophosphat- und Polyfluophosphat-, Silikofluorid-, Fluozirkonat-, Fluoborat- und Fluostannitanionen. Typisch hierfür sind Natriumfluorid, Zinkfluorid, Zinn(II)-fluorid und Natriummonofluophosphat. Natriumfluorid und Natriummonofluophosphat werden bevorzugt. Die Fluoridquelle ist vorteilhaft in einer Menge vorhanden, daß etwa 1 ppm bis 10.000 ppm (0,0001 bis 1 %) Fluorid für die Remineralisierungszusammensetzung zur Verfügung gestellt werden, z.B. etwa 1 ppm bis 1.000 ppm (0,001 bis 0,76 %) Natriummonofluophosphat, vorzugsweise etwa 5 ppm Fluorid. Die Menge der verwendeten Verbindung soll nicht so groß sein, daß eine Ausfällung eintritt. Verwendet man z.B. eine Fluoridquelle

030018/0575

2925926

geringer Löslichkeit, wie Calciumfluorid, sollte deren Menge nicht 1.500 ppm überschreiten.

Die beständige Remineralisierungszusammensetzung kann dadurch hergestellt werden, daß man kontrollierte Mengen von Quellen für Calciumionen und Phosphationen zu Wasser gibt und den pH-Wert senkt, um die Lösung klar zu halten. Die Quellen für die Ionen können aus einem einzigen Material bestehen, z.B. aus Tricalciumphosphat, oder aus einer Vielzahl von Materialien, wie Calciumchlorid und Mononatrium-orthophosphat. Das Verhältnis Calciumionen zu Phosphationen kann von etwa 0,01 bis etwa 100:1 betragen, macht jedoch vorzugsweise etwa 1,67:1 aus, um in optimaler Weise zur Bildung von Hydroxyapatit zu führen. Zum Beispiel verwendet man etwa 1,5 mM Calciumionen und 0,9 mM Phosphationen in der Lösung. Zur Verringerung von Bakterienwachstum kann man ein Konservierungsmittel, wie Natriumbenzoat oder Methyl-4-hydroxybenzoat verwenden. Ein Elektrolytsalz, z.B. ein Alkalimetallsalz, wie Natrium- oder Kaliumchlorid, kann vorhanden sein, z.B. in einer Menge von 1 bis 1.000 ppm, um die Beständigkeit der Remineralisierungszusammensetzung und die Diffusion der remineralisierenden Komponenten in die beschädigten Stellen unter der Oberfläche zu verbessern.

Zur Verringerung des pH-Wertes auf etwa 2 bis 4 und in typischer Weise auf etwa 2,8 bis 3,8, um die Klarheit der Lösung aufrechtzuerhalten, können saure Materialien zugesetzt werden.

030018/0575

2925926

Solche sind z.B. Phosphorsäure, Chlorwasserstoffsäure u.ä.

Der pH-Wert wird dann mit basischen Materialien, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniumhydroxid u.ä. auf einen mäßig sauren Wert, wie etwa 5 bis 6,5, z. B. etwa 6 gebracht.

Die Zusammensetzung kann gegen Ausfällung stabilisiert werden, indem man eine wirksame Menge der gegen Kernbildung wirkenden Mittel zufügt, z.B. Ethylendiamin-tetramethylenphosphonsäure in Form ihres Pentanatriumsalzes. Das gegen Kernbildung wirksame Mittel wird der Lösung in einer Menge von etwa  $1 \times 10^{-6} \text{ M}$  bis  $1 \times 10^{-4} \text{ M}$  und in typischer Weise von etwa  $3 \times 10^{-4} \text{ M}$  (300 ppm) zugegeben, worauf sorgfältig gemischt wird.

Der pH-Wert kann dann auf dem gleichen Wert gehalten oder sogar bis auf etwa 9 erhöht werden. Das gegen Kernbildung wirksame Mittel verhindert eine Ausfällung von Hydroxyapatit. Vorzugsweise erhöht man ihn auf den physiologischen Wert im Bereich von etwa 6,8 bis 7,5 und in typischer Weise auf etwa 7 bis 7,5. Hierfür können die oben angegebenen basischen Materialien verwendet werden.

Dann wird eine Quelle für Fluoridionen, z.B. Natriumfluorid oder Natriummonofluophosphat in der angegebenen Menge zugefügt, worauf die Zusammensetzung auf die gewünschte Konzentration

030018/0575

2925926

verdünnt werden kann. In der erfindungsgemäßen Zusammensetzung führt das Fluorid nicht zu einer Ausfällung des Hydroxyapatits.

Dementsprechend kann sie lange Zeit unter Erhaltung ihrer Wirksamkeit gelagert werden, so daß sie beim Kontakt mit den Zähnen die beschädigten Stellen unter der Oberfläche zu remineralisieren vermag. Die Zusammensetzung kann als solche oder als Bestandteil von Zahnbehandlungsmitteln eingesetzt werden, z.B. von Mundspülmitteln, Zahncremes oder -gelen, Mundsprays, Tabletten, kaubaren Tabletten, Pastillen und dergleichen.

Wenn man die erfindungsgemäße Zusammensetzung in ein Mundwasser einarbeitet, macht sie in typischer Weise etwa 20 bis 80 Gew.% dieses Mundwassers aus, das ferner einen nicht-toxischen niederen aliphatischen Alkohol, wie Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol enthält. Ein oberflächenaktives Mittel in einer Menge von z.B. etwa 1 bis 5 %, wie Natriumlaurylsulfat, Natrium-N-lauroylsarkosinat oder ein Polyoxyethylen-Polyoxypropylen (Pluronic) ein Geschmacksstoff und/oder ein Süßungsmittel oder ein antibakteriell wirksames Mittel können ebenfalls vorhanden sein.

Bei der Einarbeitung in eine Zahncreme oder in ein Zahngel macht die Lösung in typischer Weise etwa 20 bis 60 Gew.% der Zahncreme oder des Gels aus. Die Zahncreme oder das Gel enthalten normalerweise noch etwa 10 bis 50% eines geeigneten

030018/0575

Poliermittels, z.B. eines wasserunlöslichen Phosphats, wie unlösliches Natriummetaphosphat, hydratisiertes Aluminiumoxid oder Siliciumdioxid in kolloidaler, gefällter oder kristalliner Form. Die Poliermittel enthalten vorzugsweise kein Calcium und/oder Orthophosphat. Die Zahncreme enthält im allgemeinen auch ein Feuchthaltemittel, wie Glycerin, Sorbit, Propylenglykol oder Polyethylenglykol 400 sowie ein gelierendes Mittel, z.B. Natriumcarboxymethylzellulose oder Irisch Moos. Auch oberflächenaktive Stoffe, Geschmacksstoffe und/oder Süßungsmittel, antibakterielle Mittel, antibakterielle Konservierungsmittel, z.B. Natriumbenzoat oder Methyl-4-hydroxybenzoat, Silikone, Chlorophyll-Verbindungen oder ammonierte Verbindungen können vorhanden sein.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung. In ihnen beziehen sich alle Teile, Mengen- und Verhältnisangaben auf das Gewicht, sofern nichts anderes angegeben ist.

#### Beispiel 1

Eine Grundlösung von Hydroxyapatit (Tricalciumphosphat) wird dadurch hergestellt, daß man Hydroxyapatit bis zu einer Endkonzentration von 1,5 mM Calcium und 0,9 mM Phosphat zu Wasser gibt. Dann werden 0,25 g Natriumbenzoat (von einer 0,05 %igen Lösung) zu der Lösung zugefügt, um ein Bakterienwachstum möglichst zu verhindern.



2925926

Anschließend gibt man Phosphorsäure zu 500 ml der Grundlösung, um bei einem pH-Wert von 3 eine klare Lösung zu erhalten, worauf man den pH-Wert mit 1n Kaliumhydroxid auf 6 erhöht. Dann wird EDITEMPA bis zu einer Konzentration von  $1 \times 10^{-5}$  M der Lösung eingemischt, worauf man mit weiterem Kaliumhydroxid den pH-Wert auf 7 einstellt. Anschließend wird Natriummonofluophosphat bis zu einer Konzentration von 5 ppm Fluorid der Grundlösung zugefügt, wonach man Natriumchlorid bis zu einer Elektrolytkonzentration von 50 mM zugibt und mit weiterem Wasser auf 1 Liter auffüllt.

Die so hergestellte Lösung bleibt bei der Lagerung beständig und klar. Eine ähnliche Lösung ohne EDITEMPA und ohne fluoridhaltige Verbindung führt 10 Sekunden nach der Einstellung des endgültigen pH-Wertes zu einer Ausfällung. Wenn die fluoridhaltige Verbindung vorhanden ist, EDITEMPA aber nicht, tritt ebenfalls innerhalb von 10 Sekunden nach der Einstellung des endgültigen pH-Wertes eine Ausfällung ein. Die Lösung bleibt jedoch klar, wenn nur das Natriumchlorid weggelassen wird.

#### Beispiel 2

Das Beispiel 1 wird mit EDITEMPA und Natriummonofluophosphat wiederholt, wobei man Dicalciumphosphatdihydrat anstelle von Hydroxyapatit zur Einstellung einer Endkonzentration von 60 ppm Calcium und 400 ppm Phosphat in der Grundlösung verwendet. Die Lösung bleibt beständig und klar.

2925926

### Beispiel 3

Das Beispiel 1 wird mit EDITEMPA und Natriummonofluophosphat wiederholt mit der Abweichung, daß man anstelle von Hydroxyapatit Calciumchlorid und Natriumphosphat zur Bildung einer Grundlösung mit einer Endkonzentration von 60 ppm Calcium und 400 ppm Phosphat zu Wasser gibt. Die Lösung bleibt beständig und klar.

### Beispiel 4

Die Beispiele 1, 2 und 3 werden mit der Abweichung wiederholt, daß man anstelle von EDITEMPA jeweils verwendet: PAA in einer Konzentration von  $5 \times 10^{-3}$  M; PODP in einer Konzentration von  $5 \times 10^{-4}$  M; UniRoyal Oligomeres ND-2 in einer Konzentration von  $5 \times 10^{-4}$  M. Alle Lösungen bleiben beständig und klar.

### Beispiel 5

100 Teile der Lösungen der Beispiele 1 bis 4 werden in 100 Teile des folgenden Mundwassers eingearbeitet:

	<u>Teile</u>
Ethanol	6
Pluronic F-108 (Polyoxy- ethylen-Polyoxypropylen)	2
Glyzerin	15
Benzoessäure	0,01
Natriumsaccharin	0,02
Geschmacksstoff	0,075
Natriumbenzoat	0,500
Farbstoff	0,0006
Wasser zum Auffüllen auf 100	

030018/0575

2925928

Beispiel 6

1 Teil von jeder der Lösungen nach Beispiel 1 bis 4 wird in  
9 Teile der folgenden Zahncremeformulierung eingearbeitet:

	<u>Teile</u>
Glyzerin	10
Sorbit	17
Wasser	13,70
Natriumbenzoat	0,50
Natriumsaccharin	0,20
Natriumcarboxymethylzellulose	1,10
gefälltes Siliciumdioxid	45,00
Natriumlaurylsulfat	1,50
Geschmacksstoff	1,00

Die Lösungen der Beispiele 1 bis 4, das Mundwasser des Beispiels 5 und die Zahncreme des Beispiels 6 mit einem Gehalt an die Kernbildung verhinderndem Mittel remineralisieren alle in wirksamer Weise beschädigte Stellen unter dem Zahnschmelz, wenn sie in der Mundhöhle auf den Zahnschmelz aufgebracht werden.

Scha:cm

